

© СКУЛАЧЕВ В.П., 2001

УДК [616.24+616.13/.14]-092

В.П.Скулачев

H_2O_2 -СЕНСОРЫ ЛЕГКИХ И КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ И ИХ РОЛЬ В АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА

Отдел биоэнергетики Института физико-химической биологии им.А.Н.Белозерского;
МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва

У аэробных организмов кислород выполняет сразу несколько функций. Он является конечным акцептором электронов в дыхательной цепи, обеспечивая тем самым выполнение дыханием его основных функций в энергетике клетки и обмене веществ. Кроме того, кислород служит субстратом ферментов-оксигеназ, а также тех оксидаз, альтернативных цитохромоксидазе дыхательной цепи, которые в отличие от последней образуют не безобидную воду, а токсические активные формы кислорода (АФК): супероксид или перекись водорода. АФК в свою очередь могут использоваться организмом как орудие в борьбе с патогенными микробами либо как сигнал. В большинстве случаев — это сигнал к самоликвидации (запрограммированной смерти) органелл, клеток, органов или даже самого организма. АФК образуются также и неферментативно, за счет «паразитных» химических реакций одноэлектронного восстановления O_2 переносчиками электронов дыхательной цепи и некоторыми другими природными восстановителями [1–3].

Существенно, что перекись водорода может восстанавливаться ионами Fe^{2+} или Cu^+ до чрезвычайно опасного гидроксильного радикала (OH^\bullet), способного окислять чрезвычайно широкий круг веществ, включая ДНК. Прежде всего именно этим обстоятельством обусловлена высокая токсичность АФК.

Высшие организмы располагают глубокоэшелонированной системой защиты от кислородной опасности. Одна из первых линий «обороны» состоит в снижении $[O_2]$ в органах, тканях и клетках до уровня, насыщающего цитохромоксидазу, но недостаточного для образования АФК со сколько-нибудь заметной скоростью. Устройство цитохромоксидазы позволяет этому ферменту восстанавливать кислород при его концентрации даже в 100 раз меньше, чем $[O_2]$, в воде при нормальном атмосферном давлении. Что касается АФК, то их неферментативное образование тормозится при снижении $[O_2]$ по закону действующих масс. Вот почему снижение внутриклеточной кон-

центрации O_2 не сказывается на работе цитохромоксидазы, но сильно тормозит неферментативное одноэлектронное восстановление кислорода [1–4].

Стратегия организма состоит в том, что скорость подачи кислорода в ткани, будучи высокой в состоянии работы, должна быть резко понижена в период отдыха. Такой эффект достигается прежде всего уменьшением легочной вентиляции и сужением кровеносных сосудов.

Важно понимать, что для организма опасен не сам по себе молекулярный кислород, а активные формы его восстановления, прежде всего OH^\bullet . Поэтому логично было бы, на первый взгляд, иметь в организме какой-нибудь OH^\bullet -сенсор. Это, однако, невозможно из-за уже упомянутой выше чрезвычайной агрессивности OH^\bullet , который тотчас испортил бы такой сенсор. С другой стороны, можно было бы отслеживать уровень перекиси водорода — непосредственной предшественницы OH^\bullet в цепи реакций взаимопревращения АФК. По-видимому, именно этот путь и был выбран природой в ходе эволюции.

Уже нет сомнений в том, что млекопитающие обладают двумя H_2O_2 -сенсорами, один из которых находится в нейроэпителиальных тельцах легкого и отвечает за сужение дыхательных путей при повышении уровня H_2O_2 [5–7], а другой выполняет ту же функцию применительно к кровеносным сосудам, находясь в каротидных тельцах [8–10].

H_2O_2 -сенсор устроен следующим образом (рисунк). В процессе участвуют 2 независимые белковые системы, локализованные в плазматической мембране клеток упомянутых выше тел: NADPH-оксидаза и K^+ -канал, активируемый перекисью водорода. Оксидаза идентична той, что найдена в плазматической мембране фагоцитов, где она образует $O_2^{\bullet -}$ для борьбы с микробной инфекцией (обзор см. [11]). Фермент окисляет внутриклеточный NADPH, перенося электроны через мембрану на ее внешнюю сторону (в процессе участвуют ФАД и особый дугемовый цитохром *b*). Там происходит одноэлектронное вос-

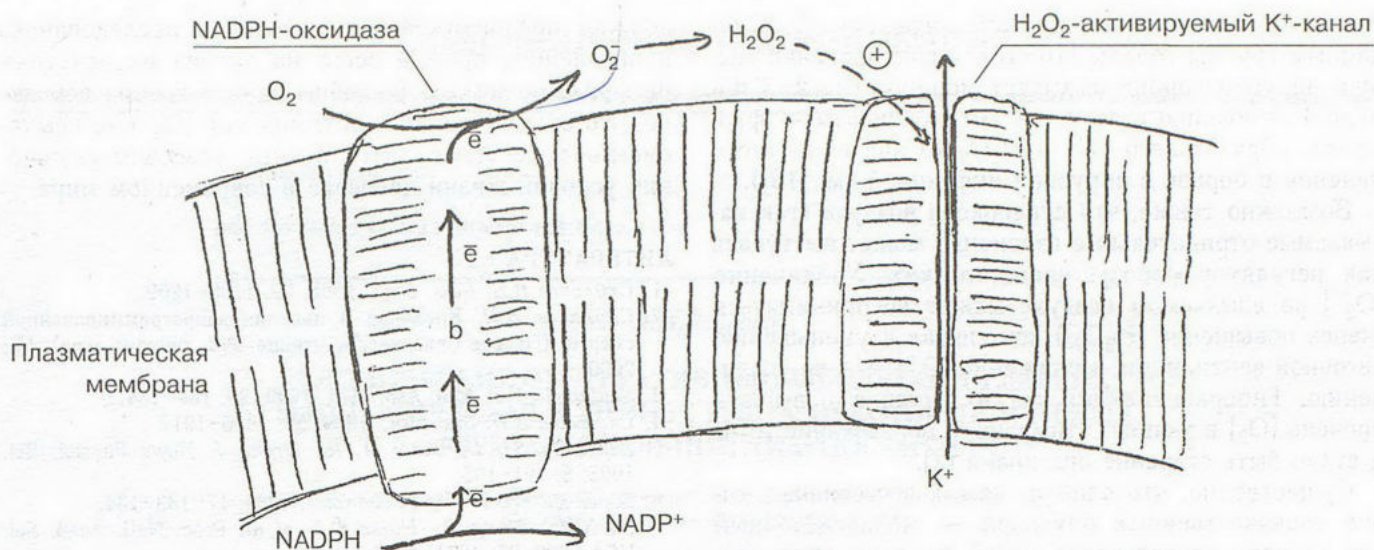


Рис. Устройство H₂O₂-сensors в плазматической мембране клеток нейроэпителиальных телец легкого и каротидных телец.

становление O₂ до O₂⁻. Две молекулы O₂⁻ дисмутируют с образованием O₂ и перекиси водорода, которая атакует снаружи устье K⁺-канала — второго компонента сенсора. В результате канал стабилизируется в своей открытой конформации. Если концентрация O₂ снижается, тормозится NADPH-оксидазная реакция, снижается уровень H₂O₂, K⁺-канал закрывается, что ведет к деполяризации плазматической мембраны, возбуждению клетки и выделению серотонина, который в случае легочных нейроэпителиальных клеток служит медиатором расширения воздушных путей (существенно, что указанные клетки, составляющие всего 1% от клеток легкого, расположены в местах ветвления этих путей). В каротидных тельцах вместо серотонина выделяются катехоламины, что характерно для периода работы, когда организм потребляет большое количество O₂ цитохром-оксидазой. С переходом в состояние покоя поглощение O₂ в тканях падает; его концентрация в крови растет и вследствие этого переход O₂ из легких в кровь уменьшается. В результате [O₂] в области нейроэпителиальных клеток легких возрастает, [H₂O₂] увеличивается, а K⁺-канал закрывается. Конечным следствием этих событий оказывается уменьшение поступления O₂ из-за сужения воздушных путей [8].

Общепринята точка зрения, что как нейроэпителиальные тельца легкого, так и каротидные тельца кровеносных сосудов есть органы, измеряющие концентрацию O₂ [8]. С этой точки зрения оказывается непонятным, почему O₂-сенсор высших животных

устроен так сложно. Известно, что уже бактерии изобрели гораздо более простые O₂-сенсоры, взаимодействующие непосредственно с кислородом*.

Ситуация получает свое объяснение, если принять, что главная роль сенсорных систем млекопитающих — защита от кислородной опасности. Факт, что изменяется уровень H₂O₂, а не O₂, позволяет организму более эффективно выполнять названную функцию. При таком устройстве сенсора сигнал на сужение воздушных путей и сосудов возникает из-за повышения [H₂O₂] независимо от причины, вызвавшей это повышение. Такой причиной может быть не только рост [O₂] из-за уменьшения потребления O₂ в тканях, но и активация там продукции H₂O₂ или торможение расщепления H₂O₂. Выше сказанное означает, что любое нарушение в антиоксидантной системе организма влечет за собой включение такого эффективного защитного средства, как уменьшение подачи O₂ в ткани. Подобный ответ был бы невозможным, если бы мы использовали более простой O₂-сенсор бактериального типа.

Схема, предложенная выше, может помочь в понимании целого ряда явлений из области физиологии и патологии окислительного обмена. Так, спазмы воздушных путей при воспалении легких могут быть следствием повышенной продукции O₂⁻ NADPH-оксидазой лейкоцитов в очагах воспаления [11], что ошибочно принимается организмом как сигнал кислородной опасности. Такая же ситуация может сложиться и в результате активации ксантиноксидазы в

* Например, один из них, найденный совсем недавно Аламом и сотрудниками у *Halobacterium salinarum* и *Bacillus subtilis*, состоит из двух доменов. Первый (175 аминокислотных остатков) гомологичен гемоглобину животных, а второй (с 222-й по 489-ю аминокислоту) очень похож на бактериальные метилакцептирующие белки, участвующие в хемотаксисе. Как полагают авторы, связывание O₂ гемосодержащим гемоглобиноподобным доменом вызывает конформационное изменение, передающееся во второй домен, который участвует в дальнейшей передаче сигнала к бактериальному жгутику [12]. Есть основания полагать, что гемосодержащие O₂-сенсоры, связывающие кислород без его последующего восстановления, есть и у животных, но их роль состоит в регуляции процессов на уровне клетки, а не организма (обзоры см. [13–15]).

легочных тканях при вирусной инфекции. Так, по данным группы Маеды [16–18], инфицирование мышей вирусом гриппа вызывает мощную (на 2–3 порядка) активацию в легких ксантиноксидазы — фермента, образующего $O_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 (о значении этого явления в борьбе с вирусной инфекцией см. [19]).

Возможно также, что супероксид воздуха (так называемые отрицательные аэроионы) может выступать как регулятор работы наших легких. Увеличение $[O_2^{\bullet-}]$ во вдыхаемом воздухе может восприниматься (через повышение $[H_2O_2]$) как сигнал к уменьшению легочной вентиляции, а снижение $[O_2^{\bullet-}]$ — к ее увеличению. Гипервентиляция легких должна повышать уровень $[O_2]$ в тканях, стимулируя образование АФК и стало быть старение организма [2].

Существенно, что один из самых агрессивных типов злокачественных опухолей — мелкоклеточный рак легкого представляет собой по сути дела продукт трансформации легочных нейроэпителиальных клеток. Клетки этого типа опухолей производят те же нейромедиаторы аминной и пептидной природы [20,21] и содержат как NADPH-оксидазу, так и H_2O_2 -стимулируемый K^+ -канал [8]. Более того, перерождение в опухоль зависит от кислорода [22].

Не исключено, что благоприятный эффект люстры Чижевского, недавно обсуждавшийся на страницах нашего журнала [23], также опосредован H_2O_2 -сенсором нейроэпителиальных клеток легкого. Существуют свидетельства того, что в городских условиях концентрация $O_2^{\bullet-}$ во вдыхаемом воздухе резко снижена из-за антиоксидантного действия продуктов распада резины и других полимерных материалов [24]. Нехватку супероксида в воздухе можно было бы восполнить за счет устройств, генерирующих $O_2^{\bullet-}$. В то же время следует проявить чрезвычайную осторожность при использовании таких устройств; из сказанного выше следует, что слишком высокий уровень АФК в легких может повлечь за собой катастрофические последствия вплоть до удушья из-за спазма легочных путей. Вот почему бытовому применению люстры Чижевского и подобных ей приборов

должно предшествовать тщательное исследование, направленное прежде всего на анализ их действия на функции легких. В любом случае весьма вероятно, что отслеживание и оптимизация $[O_2^{\bullet-}]$ во вдыхаемом воздухе может быть важным резервом улучшения условий жизни человека в современном мире.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скулачев В.П. Мол. биол. 1995; 29: 1199–1209.
2. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти. (Первое Северинское чтение. Рос. биохим. о-во). М.; 2000.
3. Skulachev V.P. Mol. Asp. Med. 1999; 20: 139–184.
4. Скулачев В.П. Биохимия 1994; 59: 1910–1912.
5. Lopez-Barneo J., Benot A. R., Urena J. News Physiol. Sci. 1993; 8: 191–195.
6. Lopez-Barneo J. Trends Neurosci. 1994; 17: 133–134.
7. Fu X.W., Wang D., Nurse C.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97: 4374–4379.
8. Wang D., Youngson C., Wong V. et al. Ibid. 1996; 93: 13182–13187.
9. Youngson C., Nurse C., Yeager H., Cutz E. Nature 1989; 365: 153–155.
10. Wyatt C.N., Wright C., Bee D., Peers C. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995; 92: 295–299.
11. Jones O.T.G., Hancock J.T. In: Winyard P.G. et al., eds. Free radicals and inflammation. Basel: Birkhauser Verlag; 2000. 19–44.
12. Hou S., Larsen R.W., Boudko D. et al. Nature 2000; 403: 540–543.
13. Semenza G.L. Cell 1999; 98: 281–284.
14. Duchon M.R.J. Physiol. (Lond.) 1999; 516: 1–17.
15. Wenger R.H.J. Exp. Biol. 2000; 203: 1253–1263.
16. Akaike T., Suga M., Maeda H. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 1998; 217: 64–73.
17. Akaike T., Ando M., Oda T. et al. J. Clin. Invest. 1990; 85: 739–745.
18. Маеда Х., Акаике Т. Биохимия 1998; 63: 1007–1019.
19. Скулачев В.П. Там же 1691–1694.
20. Gazdar A.F., Helman L.J., Israel M.A. et al. Cancer Res. 1988; 48: 4078–4082.
21. Moody T.W., Pert C.B., Gazdar A.F. et al. Science 1981; 214: 1246–1248.
22. Schuller H.M. Exp. Lung Res. 1991; 17: 837–852.
23. Норман Г.Э. Биохимия 2001; 66: 123–126.

Поступила 20.03.01